

Title	Effects of growth hormone on thyroid function are mediated by type 2 iodothyronine deiodinase in humans( Abstract_要旨 )
Author(s)	Yamauchi, Ichiro
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2019-03-25
URL	<a href="https://doi.org/10.14989/doctor.k21640">https://doi.org/10.14989/doctor.k21640</a>
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（医 学）	氏名	山 内 一 郎
論文題目	Effects of growth hormone on thyroid function are mediated by type 2 iodothyronine deiodinase in humans (成長ホルモンの甲状腺機能に対する作用はヒトにおいて2型甲状腺ホルモン脱ヨード酵素を介する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）に対する成長ホルモン（GH）補充療法やGH分泌過剰症である先端巨大症に対する手術加療は甲状腺機能を変化させ、その特徴としてT4（プロホルモン）とT3（活性型）が相反する変化を示す、すなわちT3/T4比が変化することが報告されている。甲状腺ホルモン脱ヨード酵素はD1がT4→T3とT4→rT3（不活性型）、D2がT4→T3、D3がT4→rT3とそれぞれ反応を触媒し甲状腺機能を調節する。D1およびD2の酵素活性の変化もT3/T4比を変化させることに着目し、甲状腺機能調節におけるGHの臨床的意義やその作用機序を明らかにする目的で検討を行った。</p> <p>【方法・結果】京都大学医学部附属病院で2008年8月から2015年7月までに、重症AGHDに対しGH補充療法を開始された20例、先端巨大症に対し手術を施行された25例を対象とした後ろ向き観察研究を行った（結果は中央値で記載）。AGHD群では、GH補充によりfree T3 (fT3) 2.38→2.78pg/ml (p&lt;0.001)、free T4 (fT4) 1.115→1.065ng/dl (p=0.081)、TSH 0.834→0.624μIU/ml (p=0.032)、fT3/fT4比 2.16→2.51 (p&lt;0.001) と変化した。先端巨大症群では、手術によるGH減少によりfT3 3.01→2.52pg/ml (p&lt;0.001)、fT4 1.230→1.370ng/dl (p&lt;0.001)、TSH 0.771→1.230μIU/ml (p=0.025)、fT3/fT4比 2.54→1.81 (p&lt;0.001) とAGHD群とは逆方向に変化した。次にヒト由来細胞株（HepG2：肝、TSA201：腎、MCF7：乳腺、HTC/C3：甲状腺）にGHを投与した際のD1、D2、D3のmRNA発現の変化を定量PCR法にて検討した。GH投与によりHepG2細胞、TSA201細胞では有意な変化は認めなかったが、MCF7細胞ではD1 mRNAが減少、HTC/C3細胞ではD2 mRNAが増加した。臨床研究の結果からD2の変化が重要であると考え、以後の検討にはHTC/C3細胞を用いた。ウェスタンブロット法にてGH投与によりD2蛋白量が増加すること、D3蛋白量是不変であることを確認した。GH投与は培地中にT4を加えた際に産生されるT3を増加させ、この増加はD1阻害剤であるプロピルチオウラシルによって抑制されず、D2酵素活性の増加が示された。</p>			

<p>【考察】GH増加モデルとしてAGHDに対するGH補充療法、GH減少モデルとして先端巨大症に対する手術加療を対象に臨床研究を行い、それぞれの治療介入がGHの増減と同方向にfT3/fT4比を増減させることを明らかにした。加えて、1) AGHDに対するGH補充療法がfT3を増加させることを考えると、治療前fT3低値がGH補充療法の奏功を予測する新規指標となりうる、2) 先端巨大症で時折見られる低TSH血症はGH過剰の是正により改善が見込める、などAGHDや先端巨大症の臨床において甲状腺機能に関するデータが有用である可能性も示された。HTC/C3細胞で見られたGHによるD2酵素活性の増加は、fT3/fT4比を増加させる変化であり、臨床研究の結果と矛盾しない。GHによる甲状腺機能の変化は、非哺乳類ではD1やD3の関与が報告されていたが、ヒトではD2酵素活性の変化を介することが示唆された。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>成人成長ホルモン分泌不全症に対する成長ホルモン（GH）補充療法やGH分泌過剰症である先端巨大症に対する手術加療は甲状腺機能をしばしば変化させる。甲状腺機能調節におけるGHの臨床的意義やその作用機序を明らかにする目的で検討を行った。まず両疾患を対象に後ろ向き観察研究を行った。成人成長ホルモン分泌不全症に対するGH補充療法により、活性型であるfreeT3 (fT3) は増加、プロホルモンであるfreeT4 (fT4) は減少し、fT3/fT4比は増加した。一方、先端巨大症に対する手術により、fT3は減少、fT4は増加し、fT3/fT4比が減少した。T3とT4の相反する変化から甲状腺ホルモン脱ヨード酵素の関与が示唆されたことから、次にヒト由来細胞株へのGH投与実験により検証を行った。その結果、GH投与により甲状腺由来のHTC/C3細胞においてD2 mRNAの増加、D2の蛋白量・酵素活性についても増加が見られた。D2酵素活性の増加は、fT3/fT4比を増加させる変化であり、臨床研究の結果と矛盾しない。GHによる甲状腺機能調節について、非哺乳類ではD1やD3の関与が報告されていたが、ヒトではD2酵素活性の変化を介することが示唆された。</p> <p>以上の研究は成長ホルモンによる甲状腺機能調節機構の解明に貢献し、内分泌学の発展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成31年1月29日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
---